

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-253879

(43)Date of publication of application : 18.09.2001

(51)Int.Cl. C07D311/62  
 A61P 37/08  
 A61P 39/06  
 B01J 27/232  
 // C07B 61/00

(21)Application number : 2000-112742

(71)Applicant : SHIZUOKA PREFECTURE

(22)Date of filing : 09.03.2000

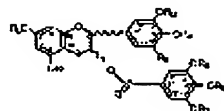
(72)Inventor : MIYASE TOSHIO  
 SANO MITSUAKI

## (54) ALKYL DERIVATIVE OF CATECHINS

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for the production of tea catechins having various bioactivities, especially epigallocatechin having excellent bioactivity with a high purity at a low cost based on the restricting background that the metabolic speed of the compound in vivo is too high to keep the bioactivity over a long period and that, although an alkyl derivative of a catechin having strong antiallergic activity and separated from a certain kind of tea keeps its bioactivity owing to its easy absorbability in vivo and the metabolic speed is slower than that of epigallocatechin gallate to keep the bioactivity over a long period, tea containing such alkyl derivative in high concentration is extremely rare.

SOLUTION: The catechin derivative expressed by formula (1) (at least one of R1 to R7 is a 1-10C alkyl residue; R8 is H or OH; and the others are each independently H or  $\beta$ -D-glucose residue) can be synthesized by reacting catechin with a 1-10C alkyl halide in the presence of lithium carbonate.



式(1)は、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8はそれぞれ、1-10Cアルキル基、水素原子、またはβ-D-グルコース残基であり、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8はそれぞれ独立して選択される。

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-253879

(P2001-253879A)

(43) 公開日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 311/62		C 0 7 D 311/62	4 C 0 6 2
A 6 1 P 37/08		A 6 1 P 37/08	4 G 0 6 9
39/06		39/06	4 H 0 3 9
B 0 1 J 27/232		B 0 1 J 27/232	Z
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-112742 (P2000-112742)

(22) 出願日 平成12年3月9日 (2000.3.9)

(71) 出願人 590002389

静岡県

静岡県静岡市追手町9番6号

(72) 発明者 宮瀬 敏男

静岡県静岡市中田4丁目5-29

(72) 発明者 佐野 満昭

静岡県静岡市瀬名1丁目18-40

Fターム (参考) 4C062 FF44

4G069 AA02 BB16A BB16B BC04A

BC04B CB25 CB62 DA08

EA01Y

4H039 CA61 CD10 CD20

(54) 【発明の名称】 カテキン類のアルキル誘導体

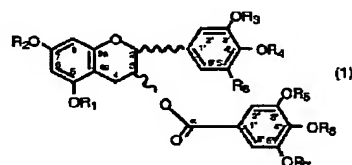
(57) 【要約】

【課題】 茶カテキン類は種々の生物活性を有しており、特にエピガロカテキンガレートはなかでも優れた生物活性を示すことが知られている。しかし、生体内での代謝速度はきわめて早いために長時間にわたって生物活性を維持することができない。ある種の茶から単離された強い抗アレルギー活性を持つカテキン類のアルキル誘導体は生体での吸収がよく代謝速度もエピガロカテキンガレートより遅いために生物活性が長時間にわたり維持\*

\*される。ところがこの種のアルキル誘導体を高濃度に含有する茶はきわめて希である。本発明はこの様な背景に鑑み、高純度で安価に製造することができる方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 カテキンおよび炭素数1-10のアルキルハライドを炭酸リチウムの存在下で反応させて、式(1)に示すカテキン誘導体類を合成する。

【化1】



(式中、R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub>の少なくとも1つは炭素数1-10のアルキル残基を示し、R<sub>8</sub>はHまたはOH、他は各々独立にHまたはβ-D-グルコース残基を示す)

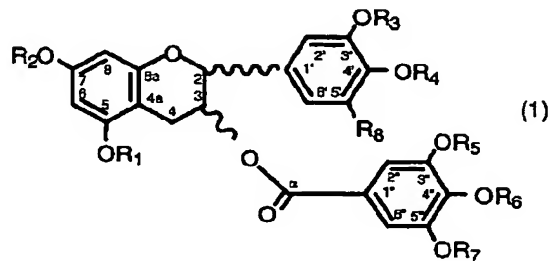
(式中、R<sub>1</sub> ~ R<sub>7</sub>の少なくとも1つは炭素数1-10のアルキル残基を示し、R<sub>8</sub>はHまたはOH、他は各々

独立にHまたはβ-D-グルコース残基を示す)

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)に表されるカテキン誘導体。

【化1】



(式中、 $R_1 \sim R_7$  の少なくとも1つは炭素数1-10のアルキル残基を示し、 $R_8$  はHまたはOH、他は各々独立にHまたは $\beta$ -D-グルコース残基を示す)

【請求項2】カテキンおよび炭素数1-10のアルキルハライドを炭酸リチウムの存在下で反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、茶カテキン類の本来有する優れた生物活性を長時間にわたって保持し、かつ安定性を有し、抗酸化性、アポトーシス誘導作用および抗アレルギー作用を有するカテキン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、カメリア シネンシス (*Camellia sinensis* L.) の葉からエピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル) ガレートおよびエピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル) ガレート [R. Saijo 等著, Agric. Biol. Chem., vol. 46, 1969 (1982)]、エピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル) ガレート [M. Sano 等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999)] 等の天然物から抽出分離して得る方法が知られている。

【0003】

【発明が解決する課題】カテキン類の水酸基を全てアルキル化する方法は知られているが、カテキン類の水酸基を部分的にアルキル化する方法は知られていない。

【0004】エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル) ガレートやエピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル) ガレートのようなエピガロカテキン-3-O-ガレートの部分アルキル化体はエピガロカテキン-3-O-ガレートと同様に①抗酸化作用、②抗アレルギー作用、③アポトーシス誘導作用など、食品および医薬産業上重要な物質である。

【0005】しかしながら、エピガロカテキン-3-O-(4-O-メチル) ガレートは特殊な茶葉にのみ含有される物質で含有量も少なく多量に収得することは困難である。

【0006】

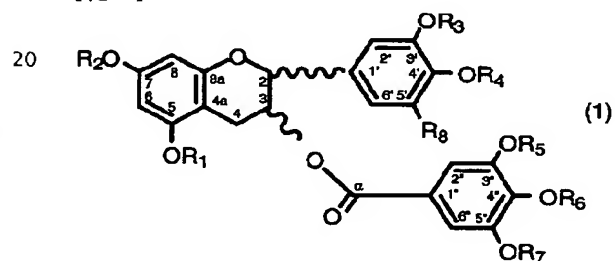
【課題を解決するための手段】そこで本発明者等はこのような問題を解決するため、種々検討を重ねた結果、炭酸リチウムの存在下で、カテキン類をアルキルハライドと反応させることによって、カテキン類の有する優れた生物活性をほとんど損なうことなく、高収量で安定なカテキン誘導体を容易に製造する方法を発明した。

【発明の実施の形態】炭酸リチウムを触媒としアルキルハライドでアルキル化する。アルキルハライドとしては通常使用しているものを使用することができ、たとえば、炭素数1-10のアルキルアイオダイド、具体的には、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化ブチル、ヨウ化プロピルなどが好ましく例示でき、なかでもヨウ化メチルが、一般性とコストの面から特に好ましい。

【0007】すなわち本発明は、一般式(1)で表されるカテキン誘導体を提供するものである。

【0008】

【化2】



(式中、 $R_1 \sim R_7$  の少なくとも1つは炭素数1-10のアルキル残基を示し、 $R_8$  はHまたはOH、他は各々独立にHまたは $\beta$ -D-グルコース残基を示す)

【0009】以下、本発明を詳細に説明する。まず、本発明を実施するためには、カテキン類を炭酸リチウム存在下にアルキルハライドのジメチルホルムアミド溶液と反応を行わせる。

【0010】また、反応に使用する炭酸リチウムは2モル等量、アルキルハライドは5モル等量で、反応時間は5-100時間、望ましくは20時間、反応温度は10-70℃、望ましくは20℃である。

【0011】このようにして得られた反応液から、目的とするカテキン誘導体の分離は、通常希酸で反応液を酸性とした後、多量の水で希釈しダイアイオンHP-20等のポリスチレン系多孔質樹脂を担体とするクロマトグラフィー法 [M. Sano 等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999)]、セファデックス LH-20等のデキストラン誘導体を担体とするクロマトグラフィー法 [F. Hashimoto 等著, Chem. Pharm. Bull., vol. 37, 3255 (1989)]、逆相シリカゲルを用いた液体クロマトグラフィー法 [F. Hashimoto 等著, Chem. Pharm. Bull., vol. 37, 3255 (1989)]、順相シリカゲル

を用いた液体クロマトグラフィー法 [G. Nonaka 等著, Chem. Pharm. Bull., vol. 29, 2862 (1981)] を単独又は組み合わせて採用すればよい。

【0012】

【実施例】(実施例1) (−)−エビガロカテキン−3−O−ガラート1.00gを10mlのジメチルフォルムアミドに溶解し、これに炭酸リチウム500mg、ヨウ化メチル3.0mlを加え、反応容器内を窒素ガスで置換した後室温で24時間攪拌する。反応液は希塩酸にて酸性とし10倍量の水で希釈する。これを、ダイアイオンHP-20(三菱化学社製)140mlを充填したカラムクロマトグラフィーに付し、水1000mlでカラムを洗浄した後、メタノール500mlで溶出する。ここに得たメタノール溶出液を濃縮後、高速液体クロマトグラフィー法 [M. Sano等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999)] にて反応生成物を分離精製する。

【0013】上記の分離条件は、

カラム: ODS

内径5cm、長さ100cm

流速: 45ml/min

移動相: アセトニトリル−水 (13:87)

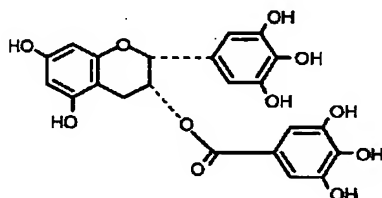
検出波長: 280nm

【0014】このようにして、分離精製を行うと、保持時間2.7時間に未反応の(−)−エビガロカテキン−3−O−ガラート114mgを、保持時間4.0時間に(−)−エビガロカテキン−3−O−(4−O−メチル)ガラート365mgを得た。

【0015】その構造を以下の核磁気共鳴法及び旋光度の測定により、それぞれの構造を確認した。

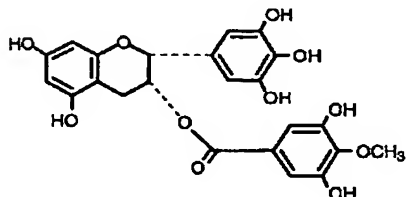
【0016】

【化3】



【0017】

【化4】



【0018】エビガロカテキン−3−O−(4−O−メチル)ガラートの旋光度、<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMR

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> −156.6° (c=0.9, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ 2.93 (1H, dd, J=17.5, 2.5 Hz, H-4), 3.04 (1H, dd, J=17.5, 4.5 Hz, H-4), 3.83 (3H, s, OMe), 5.06 (1H, br s, H-2), 5.54 (1H, m, H-3), 6.03 (1H, d, J=2.5 Hz, H-8), 6.05 (1H, d, J=2.5 Hz, H-6), 6.64 (2H, br s, H-2', H-6'), 7.00 (2H, s, H-2'', H-6''). <sup>13</sup>C-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ 26.5 (C-4), 60.5 (OMe), 69.8 (C-3), 78.0 (C-2), 95.7 (C-8), 96.4 (C-6), 98.8 (C-4a), 106.6 (C-2', C-6'), 109.9 (C-2'', C-6''), 126.4 (C-1'), 130.7 (C-1''), 133.0 (C-4'), 140.5 (C-4''), 146.2 (C-3', C-5'), 151.0 (C-3'', C-5''), 157.0 (C-8a), 157.4 (C-5), 157.8 (C-7), 166.0 (C-α).

【0019】(実施例2) エビカテキン−3−O−ガラート44.2mgを2mlのジメチルフォルムアミドに溶解し、これに炭酸リチウム18mg、ヨウ化メチル0.1mlを加え、反応容器内を窒素ガスで置換した後室温で20時間攪拌する。反応液は希塩酸にて酸性とし10倍量の水で希釈する。これを、ダイアイオンHP-20(三菱化学社製)12mlを充填したカラムクロマトグラフィーに付し、水100mlでカラムを洗浄した後、メタノール50mlで溶出する。ここに得たメタノール溶出液を濃縮後、高速液体クロマトグラフィー法 [M. Sano等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999)] にて反応生成物を分離精製する。

【0020】上記の分離条件は、

カラム: ODS

内径2cm、長さ25cm

流速: 6.5ml/min

移動相: アセトニトリル−水 (15:85)

検出波長: 280nm

【0021】このようにして、分離精製を行うと、保持時間72分に未反応のエビカテキン−3−O−ガラート13.4mgを、保持時間120分にエビカテキン−3−O−(4−O−メチル)ガラート15.9mgを得た。

【0022】その構造を以下の核磁気共鳴法及び旋光度の測定により、それぞれの構造を確認した。

【0023】

【化5】

Sano等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999) にて反応生成物を分離精製する。

【0027】上記の分離条件は、

カラム: ODS

内径2 cm、長さ25 cm

流速: 6.5 ml/min

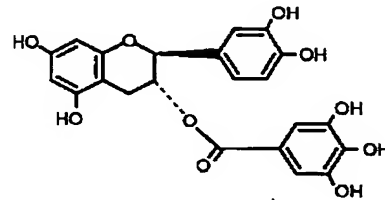
移動相: アセトニトリル-水 (17.5 : 82.5)

検出波長: 280 nm

- 10 【0028】このようにして、分離精製を行うと、保持時間42分に未反応のカテキン-3-O-ガラート23.4 mgを、保持時間120分にカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガラート7.7 mgを得た。

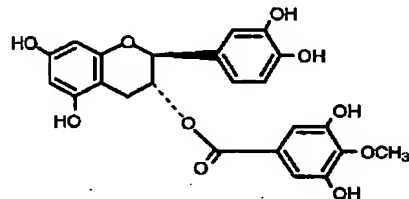
【0029】

【化7】



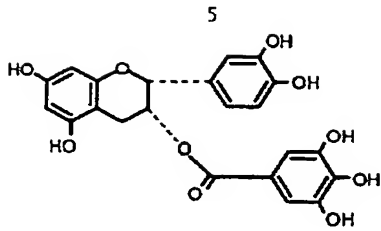
【0030】

【化8】



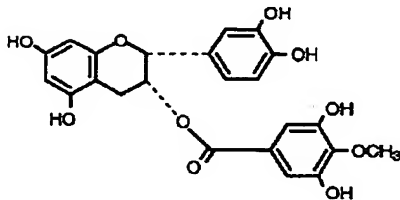
- 30 【0031】カテキン-3-O-(4-O-メチル)ガラートの旋光度、<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMR

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -62.7° (c=0.77, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ2.78 (1H, dd, J=17.6 Hz, H-4), 2.92 (1H, dd, J=17.5 Hz, H-4), 3.85 (3H, s, OMe), 5.14 (1H, d, J=6 Hz, H-2), 5.40 (1H, m, H-3), 5.99 (1H, d, J=2 Hz, H-8), 6.07 (1H, d, J=2 Hz, H-6), 6.80 (2H, br s, H-2', H-5'), 6.94 (1H, br s, H-6'), 7.02 (2H, s, H-2'', H-6''). <sup>13</sup>C-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ24.4 (C-4), 60.6 (OMe), 70.9 (C-3), 78.8 (C-2), 95.7 (C-8), 96.5 (C-6), 99.2 (C-4a), 110.0 (C-2'', C-6''), 114.4 (C-2'), 116.0 (C-5'), 119.1 (C-6'), 126.4 (C-1''), 131.3 (C-1'), 140.6 (C-4''), 145.9 (C-3', C-4'), 151.2 (C-



【0024】

【化6】



【0025】エピカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガラートの旋光度、<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMR

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -173.8° (c=1.59, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ2.95 (1H, dd, J=17.5, 2.5 Hz, H-4), 3.05 (1H, dd, J=17.5, 4.5 Hz, H-4), 3.83 (3H, s, OMe), 5.14 (1H, br s, H-2), 5.57 (1H, m, H-3), 6.04 (1H, d, J=2 Hz, H-8), 6.06 (1H, d, J=2 Hz, H-6), 6.77 (1H, d, J=8 Hz, H-5'), 6.89 (1H, dd, J=8, 2 Hz, H-6'), 7.00 (2H, s, H-2'', H-6''), 7.07 (1H, d, J=2 Hz, H-2'). <sup>13</sup>C-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ26.6 (C-4), 60.6 (OMe), 69.7 (C-3), 78.0 (C-2), 95.9 (C-8), 96.6 (C-6), 98.9 (C-4a), 110.0 (C-2'', C-6''), 114.9 (C-2'), 115.7 (C-5'), 119.1 (C-6'), 126.5 (C-1''), 131.3 (C-1'), 140.5 (C-4''), 145.5/145.6 (C-3'/C-4'), 151.1 (C-3'', C-5''), 157.1 (C-8a), 157.5 (C-6), 157.8 (C-8), 165.8 (C-α).

【0026】(実施例3) カテキン-3-O-ガラート44.2 mgを2 mlのジメチルフォルムアミドに溶解し、これに炭酸リチウム18 mg、ヨウ化メチル0.1 mlを加え、反応容器内を窒素ガスで置換した後室温で20時間攪拌する。反応液は希塩酸にて酸性とし10倍量の水で希釈する。これを、ダイアイオンHP-20 (三菱化学社製) 12 mlを充填したカラムクロマトグラフィーに付し、水100 mlでカラムを洗浄した後、メタノール50 mlで溶出する。ここに得たメタノール溶出液を濃縮後、高速液体クロマトグラフィー法 [M.

7

3", C-5"), 156.3 (C-8a), 157.2 (C-6), 158.1 (C-8), 165.8 (C-α).

【0032】(実施例4) ガロカテキン-3-O-ガラート45.8mgを2mlのジメチルホルムアミドに溶解し、これに炭酸リチウム18mg、ヨウ化メチル0.1mlを加え、反応容器内を窒素ガスで置換した後室温で20時間攪拌する。反応液は希塩酸にて酸性とし10倍量の水で希釈する。これを、ダイアイオンHP-20(三菱化学社製)12mlを充填したカラムクロマトグラフィーに付し、水100mlでカラムを洗浄した後、メタノール50mlで溶出する。ここに得たメタノール溶出液を濃縮後、高速液体クロマトグラフィー法[M. Sano等著, J. Agric. Food Chem., vol. 47, 1906 (1999)]にて反応生成物を分離精製する。

【0033】上記の分離条件は、

カラム: ODS

内径2cm、長さ25cm

流速: 6.5ml/min

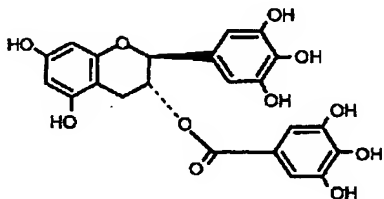
移動相: アセトニトリル-水 (15:85)

検出波長: 280nm

【0034】このようにして、分離精製を行うと、保持時間34分に未反応のガロカテキン-3-O-ガラート12.3mgを、保持時間122分にガロカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガラート6.0mgを得た。

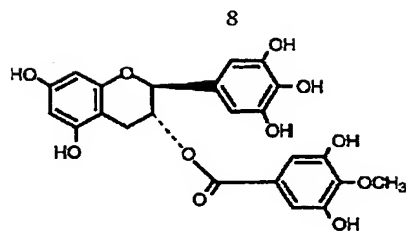
【0035】

【化9】



【0036】

【化10】



【0037】ガロカテキン-3-O-(4-O-メチル)ガラートの旋光度、<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMR

10 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -43.3° (c=0.60, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ2.78 (1H, dd, J=17, 5.5Hz, H-4), 2.84 (1H, dd, J=17, 5Hz, H-4), 3.85 (3H, s, OMe), 5.13 (1H, d, J=5.5Hz, H-2), 5.42 (1H, m, H-3), 5.99 (1H, d, J=2Hz, H-8), 6.07 (1H, d, J=2Hz, H-6), 6.49 (2H, brs, H-2', H-6'), 7.02 (2H, s, H-2'', H-6''). <sup>13</sup>C-NMR (acetone-d<sub>6</sub>): δ23.7 (C-4), 60.6 (OMe), 70.7 (C-3), 78.6 (C-2), 95.6 (C-8), 96.4 (C-6), 99.1 (C-4a), 106.3 (C-2', C-6'), 110.0 (C-2'', C-6''), 126.4 (C-1''), 130.8 (C-1'), 133.4 (C-4'), 140.6 (C-4''), 146.6 (C-3', C-5'), 151.2 (C-3'', C-5''), 156.2 (C-8a), 157.2 (C-6), 158.0 (C-8), 165.9 (C-α).

30 【0038】

【本発明の効果】本発明によれば、カテキン類と炭酸リチウムを含むジメチルホルムアミド溶液にアルキルハライドを添加し攪拌するというきわめて簡単な操作によって、カテキン類の本来の優れた生物活性を保持しつつ、かつ安定で抗アレルギー等の作用を発揮するカテキン誘導体を提供することができる。